

K. Koligi¹ · D. Mertz² · D. Benz¹ · T. Vogt¹ · G.V. Bloemberg³ · L. Winter⁴ · A. Tyndall¹ · M. Battegay² · U.A. Walker¹

¹ Felix Platter Spital, Rheumatologische Universitätspoliklinik, Basel

² Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitätsspital Basel

³ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich

⁴ Institut für Radiologie, Universitätsspital Basel

Oligoarthritis durch *Tropheryma whipplei*

„Of bugs and joints“

Patientenbericht

Anamnese

Wir berichten über einen 67-jährigen Mitteleuropäer weißer Hautfarbe, der sich mit einer seit 1982 bestehenden, wiederholt rezidivierenden und migratorischen Oligoarthritis im Mai 2009 in unserer Ambulanz erstmalig vorstellte. In den ersten Jahren nach Erstmanifestation hatte die Arthritis v. a. zu schmerzhaften Effusionen im Bereich beider Knie- und Hüftgelenke geführt. Die Symptomatik war zunächst ohne therapeutische Intervention spontan regredient gewesen. Der Patient berichtete jedoch in den Folgejahren über eine Zunahme der arthritischen Schübe.

Am Tag der Erstvorstellung bei uns klagte der Patient über einen seit 3–4 Jahren bestehenden Mobilitätsverlust infolge einer schmerzhaften Schwellung des linken Kniegelenks und eines rechtsseitigen Hüftschmerzes. Der Patient berichtete zudem über eine seit 6 Monaten bestehende wässrige Diarrhö mit einer Stuhlfrequenz von 3–5 pro Tag. Verneint wurden Gewichtsverlust, Tenesmen, Psoriasis, Rückenschmerzen, Fieber und Tuberkulose. Die Anamnese bezüglich weiterer Organsysteme und die Familienanamnese waren unauffällig.

Klinische Untersuchung

Es präsentierte sich ein 67-jähriger, voll orientierter, leptosomer Patient in redu-

ziertem Allgemeinzustand. Die Körpergröße betrug 163 cm, das Körpergewicht war 60 kg, der Body Mass Index lag bei 22,6 kg/m². Der kardiopulmonale, abdominale und Lymphknotenstatus waren unauffällig. Das Integument, die Motorik und das Sensorium waren intakt. Rheumatologisch fand sich neben einem massiven linksseitigen Kniegelenkerguss mit Überwärmung eine schmerzhaft und stark eingeschränkte Hüftinnenrotation.

Weitere Untersuchungsbefunde

Klinische Chemie

Im Labor fand sich eine geringgradige normozytäre und normochrome Anämie (Hämoglobin 132 g/l, Norm >140 g/l) und eine Entzündungskonstellation (C-reaktives Protein 36,9 mg/l, Norm <10 mg/l; Blutsenkung 60 mm/h). Es bestand keine Leukozytose und keine Linksverschiebung. Der Rheumafaktor war positiv (nephelometrisch 159 IU/ml, Norm <15; Waaler-Rose-Test 20 IU/ml, Norm <5). Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-Doppelstrang-DNS-Antikörper, Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA), Antikörper gegen citrullinierte C-Peptide (CCP), Anti-Transglutaminase-Antikörper, Komplementfaktoren und der Antistreptolysin-O-Titer waren negativ, HLA-B27 wurde nicht nachgewiesen.

Bildgebung

Arthrosonographisch lag ein Erguss sowohl im linken Kniegelenk, als auch im rechten Hüftgelenk vor. In *konventionellen Röntgenaufnahmen* des linken Kniegelenks fand sich außer einer mäßigen Arthrose ansonsten kein Hinweis auf eine Gelenkdestruktion (■ **Abb. 1a**). Die *Magnetresonanztomographie* des linken Kniegelenks zeigte eine schwere Synovitis (■ **Abb. 1b, c**). Hier fanden sich jedoch keine Hinweise auf Erosionen oder eine pigmentierte villonoduläre Synovitis. Nebenbefundlich zeigte sich eine schwere laterale Meniskopathie und femorotibiale Chondropathie.

Gelenkpunktionen

Im Kniegelenkspunktat fand sich ein primär hämorrhagischer Erguss (80 ml) von verminderter Viskosität, mit einer Zellzahl von 12.800/μl bei 70% polymorphkernigen und 30% mononukleären Leukozyten. Der Kristallnachweis war negativ. Auch im rechten Hüftgelenk konnte ein entzündlicher Erguss von verminderter Viskosität nachgewiesen werden. Die Zellzahl im Punktat betrug 7500/μl, es fanden sich 69% polymorphkernige und 31% mononukleäre Leukozyten. Sowohl im Kniegelenkspunktat als auch in der Synovialflüssigkeit des Hüftgelenks wurde in der Polymerasekettenreaktion (PCR) *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*) nachgewiesen (■ **Abb. 2a, b**). In einer arthroskopisch gewonnenen Synovialis-

biopsie des linken Knies fanden sich histologisch Zeichen der chronischen Entzündung, während PAS-positive Makrophagen nicht nachgewiesen werden konnten.

Vorläufige Diagnose

— Oligoarthritis durch *T. whipplei*

Primäre Therapie

Der Patient wurde zunächst intravenös über 14 Tage mit Ceftriaxon (2 g pro Tag) und anschließend oral mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol, 160 mg/800 mg 2-mal täglich) behandelt. Er berichtete bereits nach einer Woche über eine deutliche Regredienz der Gelenksbeschwerden und der Diarrhö.

Ergänzende Diagnostik

Zwei im Abstand von einem Monat wiederholte Duodenalbiopsien erbrachten weder makroskopisch noch histologisch einen pathologischen Befund, insbesondere fanden sich keine PAS-positiven Elemente. Die PCR-Untersuchungen auf *T. whipplei* waren im Darmbiopsiematerial wiederholt negativ. Auch im Liquor fand sich bei normaler Zellzahl und einem gering erhöhten Gesamtprotein von 670 mg/l (Normbereich 150–500 mg/l) mittels PCR kein Beweis für einen zerebralen Befall durch *T. whipplei*.

Definitive Diagnose

— M. Whipple mit Arthritis und Diarrhö mit Erregernachweis in Gelenkpunktaten, nicht aber im Darm

Weitere Therapie und Verlauf

Der CRP-Wert und die Blutsenkungsreaktion normalisierten sich im Verlauf von 3 Monaten. Im Gelenkpunktat war die PCR-Reaktion auf *T. whipplei* unter monatlicher Kontrolle erstmals nach 3 Monaten negativ (■ Abb. 2c). Die synovitischen Effusionen waren nach 4 Monaten verschwunden und auch die Diarrhö sistierte nachhaltig bis zur letzten klinischen Kontrolle im Juli 2010.

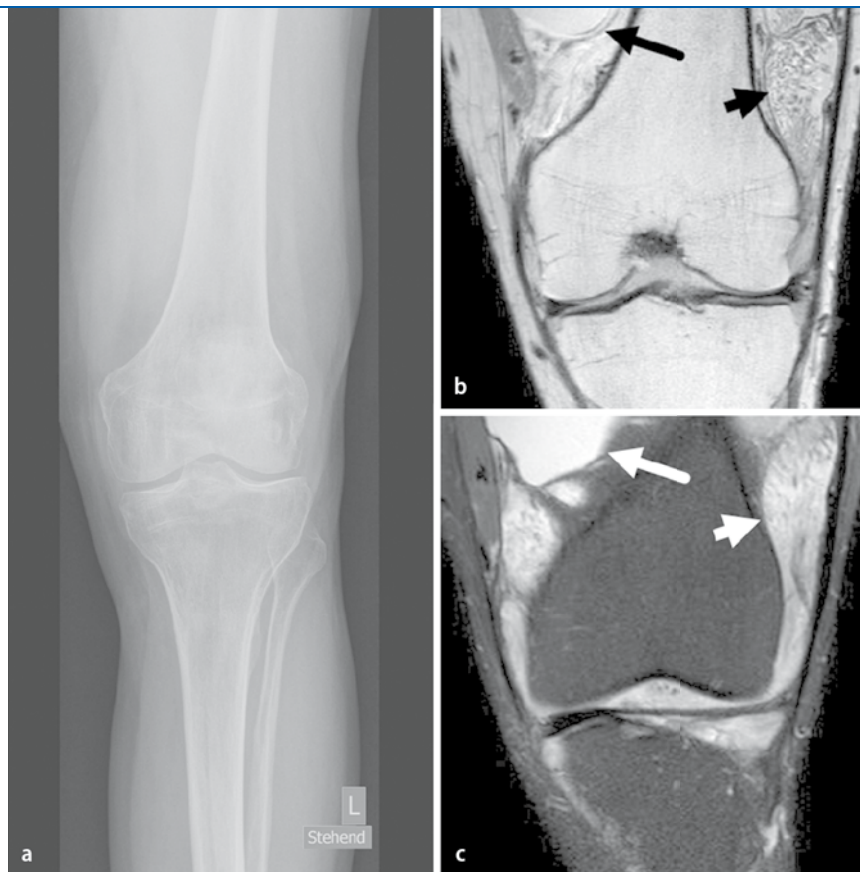


Abb. 1 ▲ a Konventionelles Röntgenbild des linken Kniegelenks mit dem Aspekt einer Gonarthrose. b, c In der Magnetresonanztomographie (b: Protonendichte-Gewichtung, c: T2-Gewichtung mit Fettsuppression) finden sich Zeichen einer ausgeprägten Synovialitis mit Kniegelenkerguss (langer Pfeil) und Synoviaproliferationen (kurzer Pfeil)

Diskussion

Gelenkschwellungen sind ein häufiges Problem beim hausärztlich oder internistisch tätigen Arzt. Die Differenzialdiagnose einer Mono- und Oligoarthritis ist breit und erfordert mit Ausnahme der Kristallarthropathie, bei der sich im Gelenkpunktat Harnsäure oder Kalziumpyrophosphatkristalle nachweisen lassen, eine umfangreiche Abklärung. Im Rahmen der Differenzialdiagnose der Arthritis ist es insbesondere im Hinblick auf eine immunsuppressive Therapie wichtig, infektiöse Ursachen frühzeitig auszuschließen.

Klinik des M. Whipple

Der Morbus Whipple ist eine weltweit vorkommende, chronische und unbehandelt oft tödlich verlaufende Infektionserkrankung, verursacht durch das grampositive Stäbchenbakterium *T. whipplei*. Die Erkrankung ist selten. Weltweit sind

nur rund 1000 Fälle in der Literatur dokumentiert, und die jährliche Inzidenz wird auf einen Fall pro 100.000 geschätzt [4]. Das Haupterkrankungsalter liegt zwischen 40 und 55 Jahren, grundsätzlich können jedoch alle Altersstufen betroffen sein.

Männer erkranken etwa 8-mal häufiger als Frauen. Die Erkrankung tritt gehäuft bei Landwirten auf. Auch familiäre Krankheitsfälle wurden berichtet [4]. Die Ursache für das gehäufte Vorkommen der Erkrankung bei diesen Risikokonstellationen bleibt unklar: Der Übertragungsweg des Bakteriums ist bisher unbekannt. Eine Infektion von Mensch zu Mensch ist bisher nicht beobachtet worden, eine fäko-orale Übertragung wird jedoch diskutiert. Es gibt Hinweise auf einen Immundefekt in Form einer gestörten T-Zell-Hilfe und einer gestörten Makrophagenfunktion [10], welcher die Patienten gegenüber der Infektion prädisponiert.

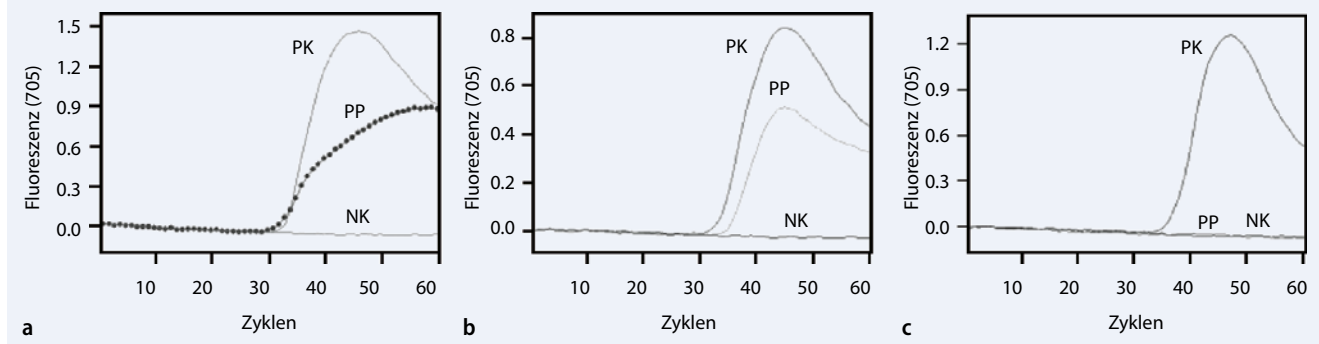


Abb. 2 ▲ Real-Time-Polymerasekettenreaktion (PCR) zur Detektion von *T. whipplei* [9]. **a, b** Positive PCR aus der Synovialflüssigkeit des linken Knie- (**a**) und rechten Hüftgelenkes (**b**). **c** Negative PCR aus Material der Synovialflüssigkeit des linken Kniegelenks nach 3-monatiger antibiotischer Therapie. PK: Positivkontrolle aus *T. whipplei*-DNA (16S-rRNA-Gen). PP: „Patientenprobe“ (DNA extrahiert aus klinischem Material). NK: Negativkontrolle aus *E.-coli*-DNA (16S-rRNA-Gen).

Die Symptome des Morbus Whipple sind unspezifisch, und prinzipiell kann jedes Organ infiziert werden. Jedoch muss insbesondere bei einer Kombination der Kardinalsymptome „Gelenkbeschwerden“ (Arthralgien oder Arthritis), „Gewichtsverlust“ und „Diarrhö“ an einen Morbus Whipple gedacht werden [2, 8]. In der Literatur werden viele hiervon abweichende Fälle mit Befall anderer Organsysteme oder nur einzelner Organe beschrieben, wie z. B. Endokarditis oder isolierte neurologische Manifestationen.

► Prinzipiell kann jedes Organ infiziert werden

Beim klassischen Morbus Whipple bestehen in ca. 75% der Fälle die Erstsymptome der Erkrankung aus Gelenkbeschwerden [12], während die intestinale Symptomatik meist erst Jahre später auftritt [4]. Häufig betroffene Gelenke sind (in absteigender Reihenfolge) die Kniegelenke, Sprunggelenke, Fingergelenke, Hüftgelenke, Handgelenke und Ellenbogengelenke. Eine erosive Gelenkdestruktion kommt zwar vor, ist aber eher selten. Auch Protheseninfektionen und multisegmentale Spondylarthritiden wurden beobachtet [14]. Typisch ist auch der intermittierende Charakter der synovitischen Effusionen [12].

Die Krankheitsprogression kann durch eine immunsuppressive Therapie beschleunigt werden [14]. Der Morbus Whipple sollte bei unklarer chronisch-rezidivierender Oligo- oder Polyarthritits stets auch in Abwesenheit gastrointes-

tinaler Symptome in die Differenzialdiagnose einbezogen werden.

Diagnose

Der Dünndarmbefall kann histologisch durch den Nachweis charakteristischer PAS-positiver Makrophagen in der Mukosa des Duodenums und Jejunums nachgewiesen werden. Im Drainagegebiet der betroffenen Darmabschnitte kommt es zu einer z. T. granulomatösen Lymphadenopathie mit konsekutiver Abflussbehinderung der Lymphe und Mukosaödem.

Endoskopisch kann die Lymphstauung mit Schwellung der Darmmukosa anhand von weißlichen Tüpfelungen sichtbar werden, weshalb die Erkrankung früher auch als „intestinale Lipodystrophie“ bezeichnet wurde. Nicht selten werden jedoch Patienten mit normaler Darmhistologie beobachtet, obwohl das Bakterium mittels PCR im Biopsiematerial des Dünndarms nachgewiesen wird. Gelegentlich findet sich auch – wie bei unserem Patienten – ein Normalbefund in den Dünndarmbiopsien trotz Nachweis des Erregers in einem anderen Organ. Um falsch negative Duodenalbefunde aufgrund eines „sampling errors“ zu vermeiden, wird im Allgemeinen empfohlen, mehrere Duodenalbiopsien in unterschiedlichen Quadranten des Darmlumens zu entnehmen und diese sowohl histologisch als auch mittels PCR aufzuarbeiten [4]. In unserem Falle sind 5 Mukosapartikel histologisch und 2 Proben mittels PCR untersucht worden.

Auf der anderen Seite ist der Nachweis von *T. whipplei* bei symptomfreien Trägern mittels PCR und Kultur im Stuhl

beschrieben [3, 5]. Der bloße Nachweis von *T. whipplei* alleine hat jedoch keinen Krankheitswert: Die Diagnose des M. Whipple erfordert immer den Erregernachweis in Kombination mit einer typischen Klinik.

Bei unserem Patienten fand sich vor Antibiose ein positives PCR-Resultat in zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus unterschiedlichen Gelenken entnommenen Synovialproben und eine „PCR-Negativierung“ nach Beginn der antibiotischen Therapie. Da für neu entwickelte PCR-Assays wie dem von uns verwendeten eine Spezifität von 98–100% beschrieben wird [9], halten wir die Diagnose des M. Whipple für abgesichert. Somit unterstreicht unser Fall die Notwendigkeit, sich für die Diagnosestellung eines Morbus Whipple bei entsprechendem Verdacht nicht nur auf alleinige Duodenalbiopsien zu beschränken, sondern den Erregernachweis auch aus anderen klinisch betroffenen Organen anzustreben.

Liquorgängige Antibiose

Ein symptomatischer Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) wird bei 6–63% der Patienten mit Multisystembefall beschrieben [4, 11]. Ein isoliertes Vorkommen neurologischer Symptome stellt jedoch eine Rarität dar [11]. Die Klinik eines ZNS-Befalls ist mannigfaltig: Kognitive Verschlechterung bis Demenz, psychiatrische Symptome (Depression, Persönlichkeitsveränderung), motorische (Myoklonus) und vegetative Störungen treten am häufigsten auf [4, 13]. Die Untersuchung des Liquors mittels spezifischer PCR und

der Nachweis oligoklonaler Banden können zur Diagnose beitragen. Die Prognose einer ZNS-Affektion durch *T. whipplei* ist schlecht: Ein Viertel der Patienten verstirbt innerhalb von 4 Jahren, und ein weiteres Viertel leidet an schweren, persistierenden neurologischen Störungen [13].

Kürzlich wurde die unseres Wissens erste randomisierte Studie zur Therapie des Morbus Whipple publiziert [6]. Die gängigen Empfehlungen basierten bislang primär auf Beobachtungsstudien. Historisch wurden, gemäß der Sensibilitätsprüfung in vitro, vorwiegend Tetracycline eingesetzt. Diese wurden zwischenzeitlich jedoch als Erstlinienmonotherapie aufgrund hoher Rezidivraten von etwa 30% verlassen [2]. So wurde empfohlen, stets ZNS-gängige Antibiotika einzusetzen, dies auch bei fehlendem Nachweis von *T. whipplei* im Liquor und bei Fehlen neurologischer Symptome. Obwohl *T. whipplei* in vitro nicht sensibel auf Cephalosporine ist, werden Cephalosporine aufgrund der guten klinischen Erfahrungen und der hohen Liquorgängigkeit insbesondere bei nachgewiesenem ZNS-Befall empfohlen: Typischerweise wird die antibiotische Therapie mittels einer 2-wöchigen intravenösen Gabe von Ceftriaxon (oder Meropenem) begonnen, gefolgt von einer per oralen Therapie mit Cotrimoxazol, um die empfohlene Therapiedauer von mindestens 12–18 Monaten abzuschließen [4]. Zunehmend wird eine Kombination von Doxycyclin mit Hydroxychloroquin empfohlen: Durch die Kombination wird – zumindest in vitro – die beste Bakterizidie erreicht [1].

■ Bei ZNS-Befall bleibt die Zugabe von Cotrimoxazol obligat [4].

Die antibiotische Therapie verhindert jedoch nicht immer eine unter Therapie oder nach Absetzen der Therapie erstmalig auftretende ZNS-Symptomatik. Auch kann eine bestehende ZNS-Infektion nicht immer eradiziert werden [13]. Rückfälle des Morbus Whipple sind häufig: Sie betragen unter Tetracyclinmonotherapie bis 33% innerhalb von 5 Jahren und manifestierten sich typischerweise durch neurologische Symptome [7]. Die kürzlich publizierte randomisierte Studie bestätigt die Beobachtungen aus den letzten Jahren, dass die aktuell vorwiegend

Zusammenfassung · Abstract

Internist 2010 · 52:884–888 DOI 10.1007/s00108-010-2741-z
© Springer-Verlag 2010

K. Koligi · D. Mertz · D. Benz · T. Vogt · G.V. Bloemberg · L. Winter · A. Tyndall · M. Battegay · U.A. Walker

Oligoarthritis durch *Tropheryma whipplei*. „Of bugs and joints“

Zusammenfassung

Der Morbus Whipple ist eine seltene, ohne antibiotische Therapie schwer verlaufende, chronische Infektionserkrankung durch *Tropheryma whipplei*, ein ubiquitär vorkommendes, grampositives Bakterium. Der Erreger kann in den betroffenen Geweben und Körperflüssigkeiten durch histologischen Nachweis PAS-positiver Makrophagen, elektronenmikroskopisch und in der Polymerasekettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden. Arthralgien und Arthritiden sind ein häufiges Primärsymptom dieser Multisystemerkrankung. Im Verlauf treten häufig Gewichtsverlust, Diarrhö und Abdominalschmerzen auf. In 10–40% der Krankheitsfälle bestehen zusätzlich neurologische Symptome. Wir berichten über einen 67-jährigen Patienten mit jahrzehntelanger Oligoarthritis, bei dem der Erreger mittels PCR ausschließlich in der Syn-

ovialflüssigkeit nachgewiesen werden konnte. Dieser Fall illustriert, dass der charakteristische Befund PAS-positiver Makrophagen und selbst die erregerspezifische PCR im Dünndarmgewebe negativ sein kann, sodass der Erregernachweis aus dem jeweils symptomatischen Organsystem angestrebt werden sollte. Die mehrmonatige bis mehrjährige Behandlung erfolgt möglichst mit liquorgängigen Antibiotika, typischerweise mit Ceftriaxon, gefolgt von Cotrimoxazol. Vor Abschluss der Therapie ist der Nachweis der Erregerefreiheit im Darm, Liquor bzw. im betroffenen Organ anzustreben.

Schlüsselwörter

Arthritis · Intestinale Lipodystrophie · Morbus Whipple · *Tropheryma whipplei* · Synovia

Of bugs and joints. Oligoarthritis caused by *Tropheryma whipplei*

Abstract

Whipple's disease is a rare, chronic infection caused by *Tropheryma whipplei*, an ubiquitous gram positive bacterium. The disease is associated with a high mortality in absence of an antibiotic treatment. The disease can be detected in affected tissues and body fluids by light and electron microscopy, as well as by polymerase chain reaction (PCR). Musculoskeletal symptoms such as arthralgia and arthritis frequently represent the first manifestation of this multi-system disease; typical subsequent symptoms are weight loss, diarrhea, and abdominal pain. Symptoms of central nervous system involvement are present in 10–40% of cases. We report on a 67 year-old male with a history of migratory oligoarthritis over three decades in whom the causative agent was detected by PCR in synovial fluid only. This case illustrates that search-

es for the characteristic PAS-positive macrophages and PCR in biopsies from the duodenum may be insufficient and that diagnostic efforts should be complemented with PCR assays from affected tissues or body fluids. It is recommended that antibiotic treatment be carried out with an agent that penetrates well into the cerebrospinal fluid, e.g. ceftriaxone, followed by cotrimoxazole. Antibiotics should be maintained over several months to years. It is prudent to document the disappearance of the pathogen in the affected compartments prior to the discontinuation of the antibiotic therapy.

Keywords

Arthritis · Intestinal lipodystrophy · Synovial fluid · *Tropheryma whipplei* · Whipple's disease

Hier steht eine Anzeige.



empfohlene Therapie von 2 Wochen intravenösem Cephalosporin (oder Meropenem), gefolgt von 12 Monaten Cotrimoxazol, eine geringe Rückfallquote im niedrigen Prozentbereich zeigt [6].

Fazit für die Praxis

Gelenkbeschwerden in Form von Arthralgien oder intermittierender Mono-, Oligo- oder Polyarthritiden sind die typische Erstmanifestation des Morbus Whipple. Ein intestinaler Befall ist auch im weiteren Verlauf nicht obligat. Daher ist es wichtig, die Infektion durch *T. whipplei* auch in Abwesenheit des klinischen Vollbilds in der breiten Differenzialdiagnose der Arthritis zu berücksichtigen. Auch ein Befall des Achsenskeletts in Form einer Sakroileitis oder Spondylarthritiden kommt vor. Der diagnostische Schlüssel besteht im PCR-Nachweis des Erregers in der Synovialflüssigkeit in Kombination mit dem klinischen Bild. Die Therapie der unbehandelt fatal verlaufenden Infektion besteht aus der lang dauernden Gabe eines ZNS-gängigen Antibiotikums wie Cotrimoxazol, in der Regel nach einer 2-wöchigen intravenösen Therapie mit Ceftriaxon.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U.A. Walker
Felix Platter Spital, Rheumatologische
Universitätsklinik
Burgfelderstrasse 101, 4012 Basel
Schweiz
ulrich.walker@fps-basel.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Boulos A, Rolain JM, Raoult D (2004) Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 48:747–752
2. Durand DV, Lecomte C, Cathebras P et al (1997) Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)* 76:170–184
3. Ehrbar HU, Bauerfeind P, Dutly F et al (1999) PCR-positive tests for *Tropheryma whippelii* in patients without Whipple's disease. *Lancet* 353:2214
4. Fenollar F, Puechal X, Raoult D (2007) Whipple's disease. *N Engl J Med* 356:55–66
5. Fenollar F, Trani M, Davoust B et al (2008) Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whippelii* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 197:880–887
6. Feurle GE, Jung NS, Marth T (2010) Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 138:478–486
7. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO (1985) Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 88:1867–1873
8. Kleine G (2005) Gewichtsverlust, Niereninsuffizienz, Aortenitium und Arthralgien. *Internist* 46:575–579
9. Maibach RC, Altwegg M (2003) Cloning and sequencing an unknown gene of *Tropheryma whippelii* and development of two LightCycler PCR assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 46:181–187
10. Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, Strober W (1997) Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 113:442–448
11. Panegyres PK, Edis R, Beaman M, Fallon M (2006) Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. *QJM* 99:609–623
12. Puechal X (2002) Whipple's disease. *Joint Bone Spine* 69:133–140
13. Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlag W et al (1996) Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:899–903
14. Spoerl D, Bär D, Cooper J et al (2009) Multisegmental spondylitis due to *Tropheryma whippelii*: case report. *Orphanet J Rare Dis* 4: 13